

AVIS DE LA COMMISSION

3 avril 2002

Nouvel examen de la spécialité

NORSET 30 mg, comprimé pelliculé, sécable
Boîte de 30 comprimés

Laboratoires ORGANON

Mirtazapine

Liste I

Date de l'AMM : 28 août 1997

Motif de la demande : nouvelle demande d'inscription Sécurité Sociale et Collectivités suite à la communication de nouvelles études cliniques

1 - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1 Principe actif

Mirtazapine

1.2 Originalité

La Mirtazapine est un antidépresseur de structure tétracyclique de la classe des pipérazinoazépines. Il s'agit d'un dérivé 6-aza de la miansérine.

1.3 Indication(s)

Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés)

1.4 Posologie

La posologie initiale doit être adaptée individuellement dans la fourchette des doses recommandées. Cette posologie sera éventuellement réévaluée après 2 à 4 semaines de traitement effectif. En l'absence de réponse après 2 à 4 semaines, arrêter le traitement .

Adultes

Le traitement devra débuter à 15 mg par jour. Il sera généralement nécessaire d'augmenter la posologie pour obtenir une réponse clinique optimale. La dose effective journalière est habituellement comprise entre 15 mg et 45 mg.

Sujets âgés

La dose recommandée est la même que chez l'adulte. Chez le sujet âgé, l'augmentation de la posologie pour obtenir une réponse clinique optimale exige une surveillance étroite. Le traitement sera instauré à la posologie la plus faible et l'augmentation des doses, si nécessaire, sera très progressive.

Enfants

La tolérance et l'efficacité de la mirtazapine n'ont pas été établies chez l'enfant. La mirtazapine n'est pas recommandée chez l'enfant.

Insuffisant rénal ou hépatique

La posologie devra être diminuée en cas d'insuffisance rénale ou hépatique. La clairance de la mirtazapine est diminuée chez l'insuffisant rénal ou hépatique.

2 - MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1 Classement ATC

N : Système nerveux
06 : Psychoanaleptiques
A : Antidépresseur
X : Autres antidépresseurs
11 : Mirtazapine

2.2 Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

Miansérine (ATHYMIL) et ses génériques
Viloxazine (VIVALAN)
Tianeptine (STABLON)
Venlafaxine (EFFEXOR)
Milnacipran (IXEL)

2.2.2 Evaluation concurrentielle

le premier en nombre de journées de traitement

Venlafaxine (EFFEXOR)

le plus économique en coût de traitement

Miansérine MERCK

le dernier inscrit

Miansérine MERCK

2.3 Médicaments à même visée thérapeutique

Les médicaments à même visée thérapeutique appartiennent à la classe des antidépresseurs.

3 – ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1.1 Rappel de l'avis de la Commission du 13 mai 1998

NORSET apporte une amélioration du service médical rendu modeste de niveau III en terme de tolérance par rapport aux imipraminiques
En raison des posologies utilisées, l'étude clinique réalisée ne permet pas de retenir une ASMR par rapport à la fluoxétine.

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans toutes les indications thérapeutiques et posologies de l'AMM.

3.1.2 Rappel de l'avis de la Commission du 4 novembre 1998

Remplacement de NORSET 30 mg, comprimé pelliculé (B/30) par NORSET 30 mg, comprimé pelliculé sécable (B/30).

3.2. Efficacité

Le dossier comporte :

- 3 études multicentriques, randomisées, en double aveugle, versus comparateurs (paroxétine, citalopram, venlafaxine) : démonstration de l'efficacité antidépressive et anxiolytique de la mirtazapine ainsi que sa tolérance.
- une étude ouverte (Eden) : évaluation du profil clinique de l'utilisation de Mirtazapine (Norset) entre novembre 1998 et juin 1999.

Etudes randomisées, en double aveugle, Norset versus comparateurs

	Versus paroxétine		Versus citalopram		Versus venlafaxine		
Patients (n)	139/136		137/133		78/79		
posologie	<p>Mirtazapine : 15 mg/j J1 et J2 30 mg/j à partir de J3 45 mg/j chez non-répondeurs après J 14</p> <p>posologie moyenne : 32,7 mg/j</p> <p>Paroxétine : 20 mg/j J1 à J14 40 mg/j chez non-répondeurs après J14</p> <p>posologie moyenne : 22,9 mg/j</p>		<p>Mirtazapine : 15 mg/j J1 à J4 30 mg/j à partir de J5 45 mg/j à partir de J14 en fonction de la réponse clinique 60 mg/j à partir de J28 en fonction de la réponse clinique</p> <p>posologie moyenne : 35 mg/j ± 6,9</p> <p>Citalopram : 20 mg/j J1 à J7 40 mg/j à partir de J8 en fonction de la réponse clinique 60 mg/j à partir de J22 en fonction de la réponse clinique</p> <p>posologie moyenne : 36,6 mg/j ± 9,7</p>		<p>Mirtazapine : 15 mg/j J1 et J2 30 mg/j de J3 à J5 45 mg/j de J6 à J8 60 mg/j à partir de J9 en fonction de la réponse clinique</p> <p>posologie moyenne : 49,5 mg/j ± 8,3</p> <p>Venlafaxine : 75 mg/j J1 et J2 150 mg/j J3 à J5 J6 : 225 mg/j 300mg/j à 375 mg/j à partir de J9 en fonction de la réponse clinique</p> <p>posologie moyenne : 255 mg/j ± 59,8</p>		
durée de traitement	6 semaines		8 semaines		8 semaines		
critères d'inclusion	patients ambulatoires épisode dépressif majeur (DSM IV) score HAM-D-17 18		patients ambulatoires épisode dépressif majeur (DSM IV) score MADRS 22		patients hospitalisés épisode dépressif majeur d'intensité sévère avec critères de mélancolie score HAM-D-17 25		
Critère de jugement	Variation du score HAM-D-17		Variation du score MADRS		Variation des scores MADRS, HAM-D-17, CGI, QLESQ et QLDS.		
Scores des échelles d'évaluation à l'inclusion et en fin d'étude	Score (inclusion) : 22,4 (Mirtazapine/Paroxétine)		Score (inclusion) : Mirtazapine 29,6 Citalopram 29,1		inclusion	mirtazapine	Venlafaxine
	Score fin d'étude : Mirtazapine 10,7 Paroxetine 11,9		Score fin d'étude : Mirtazapine 9,1 Citalopram 8,9		MADRS	34,6	34,1
	NS		NS		HAM-D-17	29,5	29,2
					CGI	5,4	5,4
					QLESQ	27,4	28,2
				QLDS	24,6	22,2	
				Variation fin d'étude			Différence entre Mirtazapine et venlafaxine
				MADRS	-1,9		NS
				HAM-D-17	-2,1		NS
				CGI	-0,2		NS
				QLESQ	-3		NS
				QLDS	2,6		NS

En l'absence de protocole statistique spécifique défini pour démontrer une différence de rapidité d'action en faveur de la Mirtazapine, il n'est pas possible d'analyser les données entre Mirtazapine et ses comparateurs à J7 et J14.

Dans l'étude Mirtazapine versus Venlafaxine la progression posologique est plus rapide que dans les deux autres études et la posologie moyenne supérieure.

Les trois études mettent en évidence une efficacité (diminution en fin d'étude de 50% du score d'inclusion de l'échelle d'évaluation) de la Mirtazapine et de ses comparateurs dans le traitement de la dépression.

Il n'y a pas de différence d'efficacité en faveur de la Mirtazapine en fin de traitement.

Evènements indésirables (EI)

	Versus paroxétine		Versus citalopram		Versus venlafaxine	
Patients (n)	139/136		137/133		78/79	
Posologie moyenne	Mirtazapine 32,7 mg/j Paroxétine 22,9 mg/j		Mirtazapine 35mg/j Citalopram 36,6 mg		Mirtazapine 49,5 mg/j Venlafaxine 255 mg/j	
Pourcentage de sorties d'études pour EI	8,6 % vs 7,4%	NS	3,6% vs 3%	NS	5,1% vs 15,3%	S
Pourcentage d'évènements indésirables :						
augmentation de poids	14,8 vs 3,7	S	15,3 vs 4,5	S	57,9 vs 36,5	S
perte de poids	–		–		21,1 vs 39,2	S
augmentation de l'appétit	–		8,8 vs 1,5	S	–	
troubles de l'éjaculation	–		–		10,7 vs 9,1	NS
troubles orgasmiques	3,1 vs 13,5	S	–		11,8 vs 10,8	NS
augmentation du désir sexuel	5,5 vs 2,4	NS	–		3,9 vs 13,5	S
nausées	4,4 vs 11,2	NS	10,2 vs 20,2	S	15,8 vs 27	NS
syndrome grippal	9,6 vs 3,7		5,1 vs 2,3	NS	–	
augmentation de la transpiration	2,2 vs 7,5	NS	2,2 vs 15	S	15,8 vs 35,1	S
tremblements	0,7 vs 5,2	NS	–		18,4 vs 23	NS

Dans les études Mirtazapine versus Paroxétine et versus venlafaxine la recherche d'évènements indésirables a été systématique tandis que dans l'étude versus Citalopram elle a été réalisée sur déclaration simple.

Les données globales ne permettent pas de conclure à un meilleur profil de tolérance de Mirtazapine vis à vis de ses comparateurs.

3.3 Effets indésirables

La spécialité Mirtazapine (Norset) a fait l'objet d'une enquête officielle sur les effets indésirables hématologiques et cardiologiques portant sur la période du 1/09/1999 au 31/08/2000 (1 ère année commercialisation).

Risque hématologique

Atteinte hématologique habituellement réversible à type de leucopénie, agranulocytose, neutropénie, thrombopénie.

Effets cardiologiques

L'enquête a concerné les troubles du rythme.

En France 3 cas de bradycardie et 2 cas d'arythmie ont été enregistrés.

Au niveau international 6 cas de bradycardie, parfois sévères, 6 cas d'arythmie dont 2 décès et 33 autres effets indésirables cardiaques ont été notifiés.

3.4 Conclusion

La Mirtazapine a une efficacité et une tolérance équivalente à la Paroxétine, au Citalopram et à la Venlafaxine dans le traitement de la dépression.

4 - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1 Service médical rendu

Les épisodes dépressifs majeurs sont une maladie grave, pouvant conduire au suicide.

La mirtazapine est efficace dans cette indication.

Le rapport efficacité/sécurité d'emploi de cette spécialité dans cette indication est important.

Les alternatives thérapeutiques sont nombreuses.

Les médicaments antidépresseurs occupent une place importante dans la stratégie de prise en charge de la dépression.

Le service médical rendu de cette spécialité est important.

4.2 Amélioration du service médical rendu

Il s'agit d'un complément de gamme.

4.3 Place dans la stratégie thérapeutique

Norset représente une alternative thérapeutique aux antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et des tricycliques dans la prise en charge de la dépression. Son utilisation est préconisée en monothérapie, en raison de ses propriétés sédatives et anxiolytiques.

Les effets maximaux des antidépresseurs sont habituellement atteints au bout de 4 à 6 semaines. En conséquence, le traitement antidépresseur ne devra pas être interrompu pour raison d'inefficacité avant ce délai.

Il n'y a pas lieu d'associer systématiquement, en début de traitement, un traitement anxiolytique, ou hypnotique, ou thymo-régulateur ou neuroleptique.

Si l'importance de l'anxiété, de l'insomnie, de l'agitation, du risque de levée d'inhibition justifie une co-prescription, celle-ci doit être brève et rapidement réévaluée (références médicales 61998).

4.4 Population cible

La population cible de Mirtazapine (Norset) 30 mg est représentée par les adultes justifiant un traitement médicamenteux pour épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés), environ 3 millions de personnes en France.

4.5 Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

4.5.1 Conditionnement

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

4.5.2 Taux de remboursement

Taux de remboursement : 65%